

# Контрола на квалитет на ПЕТ радиофармацевтици

Асс. м-р Катарина Смилков

Факултет за медицински науки,

оддел Фармација

Универзитет „Гоце Делчев“ - Штип



## ПЕТ радиофармацевтиците се посебни

- Радионуклидите кои се произведуваат во циклотроните вообичаено не се наоѓаат во саканата хемиска и фармацевтска форма
- Синтеза на соодветни компоненти во РФЛ / модул
- Синтеза на обележани супстанции – критичен чекор
- Фактор време- краткоживеачки радионуклиди ( $t_{1/2}$  од 1.25 – 109.8 min.)
- Радионуклидите кои се користат за радиообележување се дел од биолошките молекули-  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$  и имаат шеми на распаѓање кои се поврзани со емисија на еден позитрон

## Како до ПЕТ радиофармацевтици?

- Истражување на изотопи и изотопски системи кои имаат потенцијал да се употребуваат во ПЕТ.
- Развој на техничкиот систем (производство, одржливост, логистика, итн.)
- Воспоставување на стабилно производство и производствени параметри (валидирани постапки, принос, радионуклидна, радиохемиска, хемиска чистота и сл.)

# GMP ПРОИЗВОДСТВО = КВАЛИТЕТ ВО ПРОИЗВОДСТВОТО

- Квалификација и валидација на производите, процесот на производство, системот на производство и контрола на квалитет
  - Дефинирање на параметри
  - Дефинирање на спецификации
  - Радионуклидна чистота
  - Радиохемиска чистота
  - Хемиска чистота
  - Биолошки тестови (стерилност, апирогеност)
  - Квалитет во производството (стабилни и валидирани производни процеси)
  - Дефинирани процедури за контрола на квалитет и пуштање на производ
- Воспоставување на производна средина соодветна на фармацевтските стандарди и барања
  - Производство во чиста средина

Временска рамка:  
1-2 години, во  
зависност од  
постоечката GMP  
опременост и  
процеси



Авторизација  
за производство

## Регистрација и дозвола за продажба во една земја

- Одлука за регистрација на фармацевтски производ или активна фармацевтска супстанција, радиоизотоп
- Исполнување на важечките правила и критериуми во државата
  - Опис на производствениот процес
  - Потврда на спецификациите
  - Фармаколошки-токсиколошки испитувања
  - Клинички испитувања (доза, индикации, и сл.)

Временска рамка:  
Неколку години



## Дозвола за продажба

## Регистрација и дозвола за продажба во повеќе земји

- Почеток на заеднички процес на препознатливост (зголемување на бројот на држави со дозвола за продажба на дадениот препарат)
- Можност властите во другите држави да бараат промени во производството (5 промени во 5 земји??)

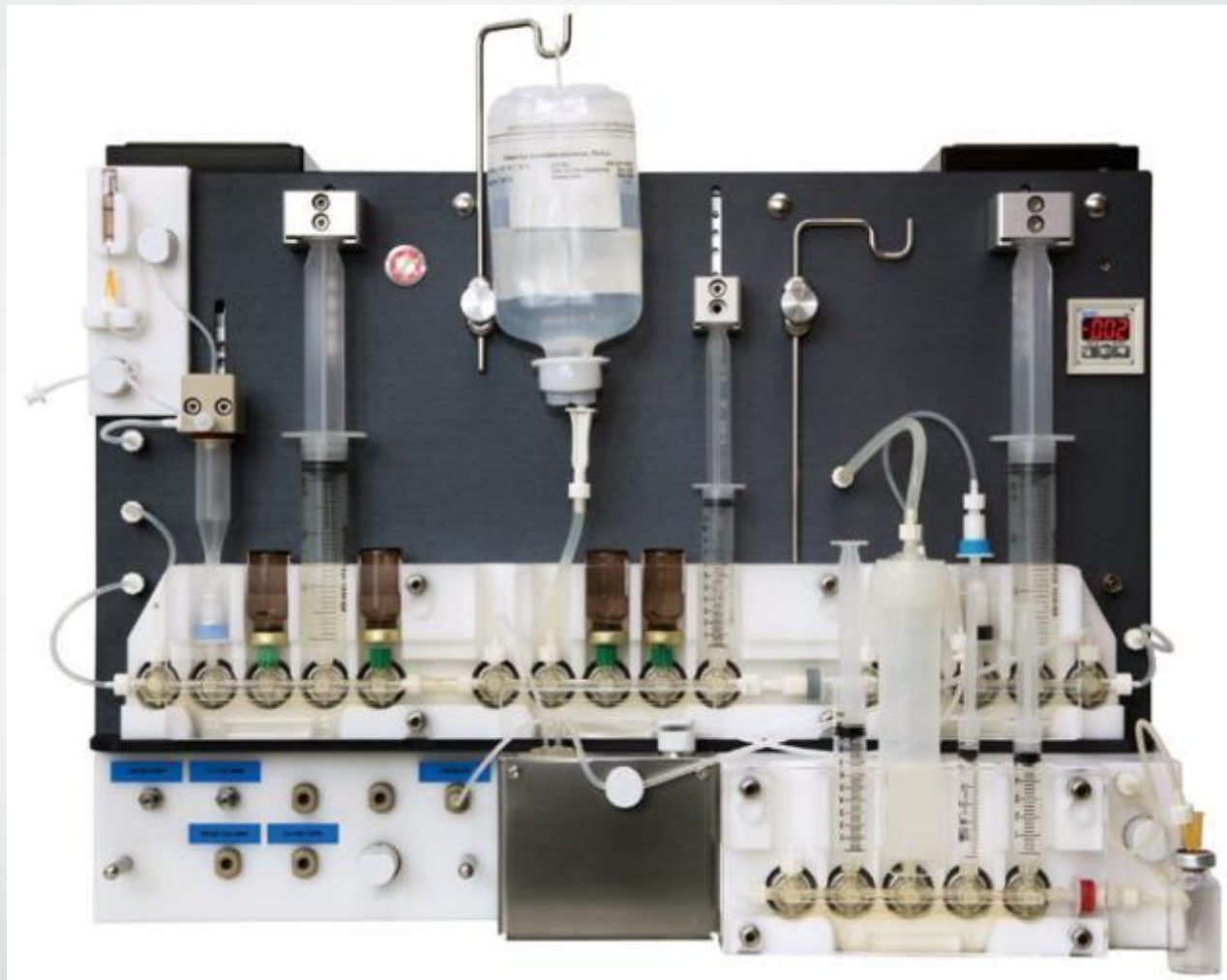
Временска рамка:  
Неколку години



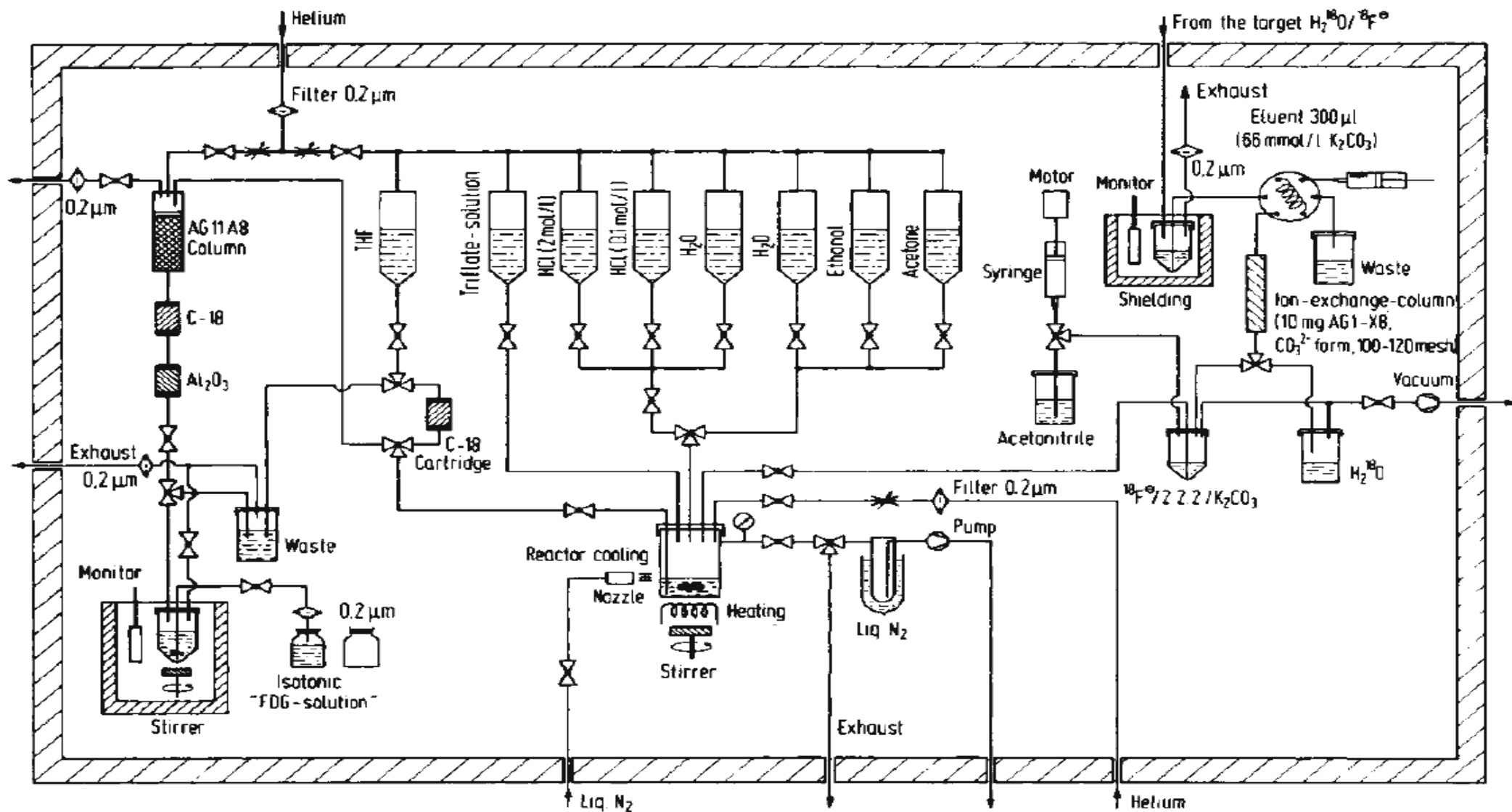


## РЕТ- модул

Единица контролирана од микропроцесори и софтверски програми, наменета за изведување на физички и хемиски постапки кои водат до синтеза на радиообележаниот производ.



Комерцијално се достапни модули за синтеза на  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{13}\text{N}$ -NH<sub>3</sub>,  $^{11}\text{C}$ -CH<sub>3</sub>I,  $^{11}\text{C}$ -HCN,  $^{11}\text{C}$ -ацетат, итн.







**FDG, NaF, FLT, FMISO, FCH**



**FDG, NaF, FLT, FMISO**



# $\text{Na}^{18}\text{F}$

- F-18 се добива со озрачување на  $^{18}\text{O}$  вода со 10-18 MeV протони: смесата мета/озрачена вода поминува низ карбонатен тип на анјонска јоноизменувачка смола (водата поминува  $^{18}\text{F}^-$  останува на колоната, од каде се елуира со раствор на калиум карбонат, на pH 4,5-8,0).

$\text{Na}^{18}\text{F}$  може да се користи како сам, за сцинтиграфија на коски (врши измена на фосфатите во хидроксиапатитот)

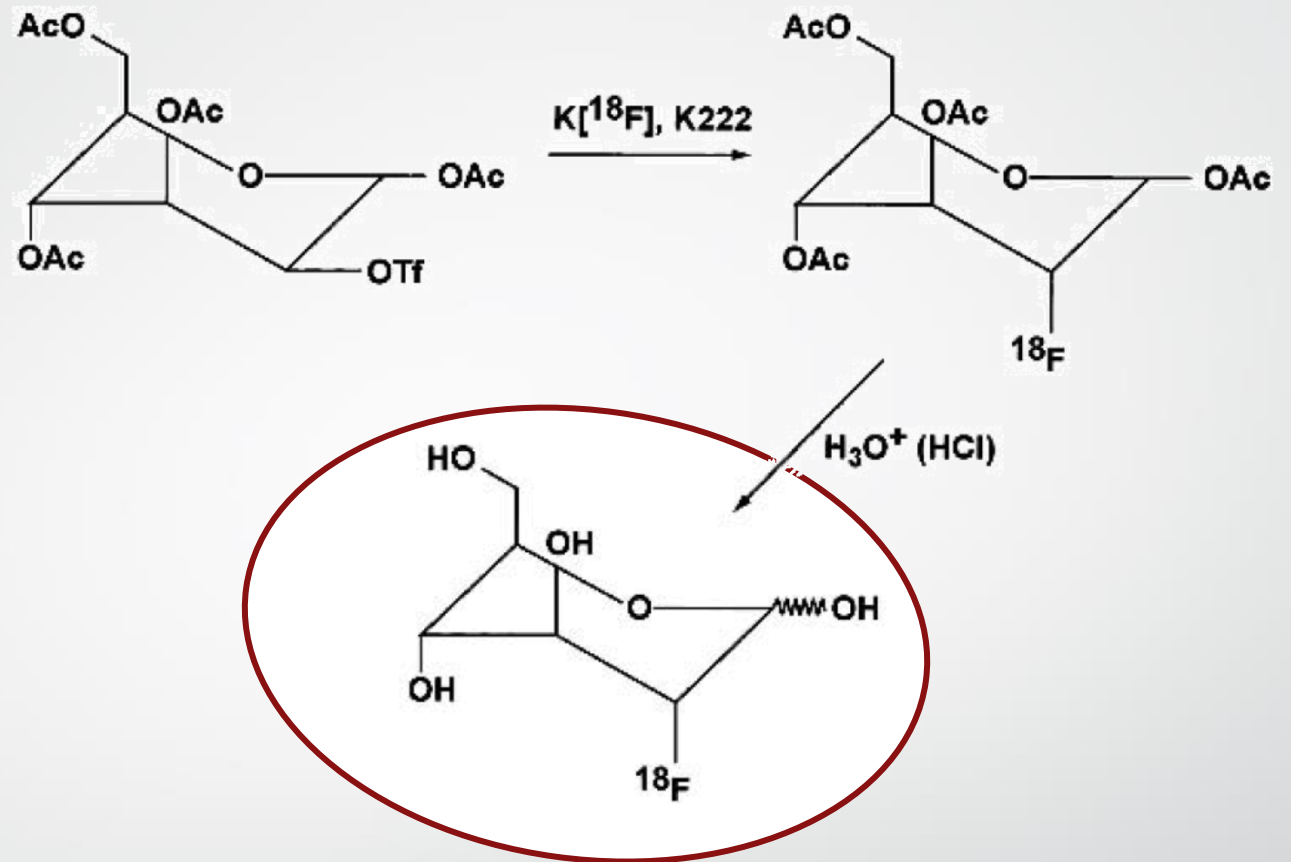
- ✓ Може да се користи за производство на  $^{18}\text{F}$ - FDG

Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	<sup>18</sup> F <sup>-</sup> min 98.5% од вкупната радиоактивност	LC
Радионуклидна чистота	Изотопи од активација на метата	Определување на полуживот Гама спектри добиени од распаднати примероци
pH	5.0-8.5	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	Флуоридни јони	LC
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест, < 175/V IU/ml
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми

# $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ – флуородеоксиглукоза

- 2- $[^{18}\text{F}]$  fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) или скратено  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$
- Најкористен радиофармацевтик во ПЕТ „молекула на милениумот“
- Примена во онкологија, неврологија и кардиологија.
- Прв ПЕТ радиофармацевтик монографија во USP уште во 1989.
- Структура слична на глюкоза – овозможува испитување на клеточниот метаболизам на глюкоза.
- Овозможува детекција на промена на ниво на клеточна функција пред да се појават структурни промени.

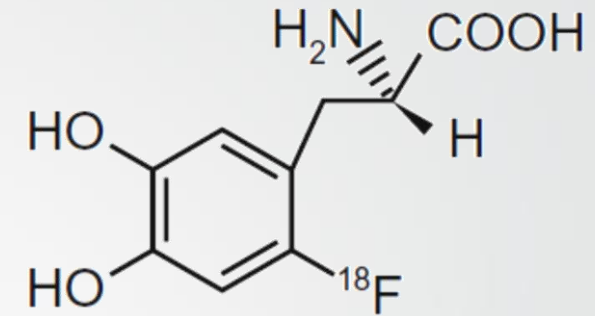
- Синтеза 30 минути со радиохемиски принос од 65%
- Водата озрачена со  $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$  се испарува во присуство на **Kryptofix 222** (катализатор наменет за стереоспецифична реакција на нуклеофилна супституција).



По развивањето на  $^{18}\text{F}^-$ , смесата се раствора во безводен ацетонитрил и се остава да реагира на  $90^\circ\text{C}$  со претходно подготвен прекурсор, аналог на маноза-1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-трифлат- $\beta$ -D-манопираноза (**манозен трифлат**), при што се формира 1,3,4,6-тетра-О-ацетил-2-[ $^{18}\text{F}$ ]флуоро-D-глукопираноза, која хидролизира на  $110^\circ\text{C}$  со разредена  $\text{HCl}$  (14 минути) и добиениот производ се прочистува со јоноизменувачка хроматографија.

Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	[ <sup>18</sup> F] <sup>-</sup> јони Делумно хидролизирани [ <sup>18</sup> F] флуоринирани интермедиери	TLC
Радионуклидна чистота	Изотопи од активација на метата	Определување на полуживот Гама спектри добиени од распаднати примероци
pH	Раствор кој не е неутрален	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	ACN EtOH Kryptofix 222 хлордеоксиглукоза	GC GC Тест на обојување HPLC
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми

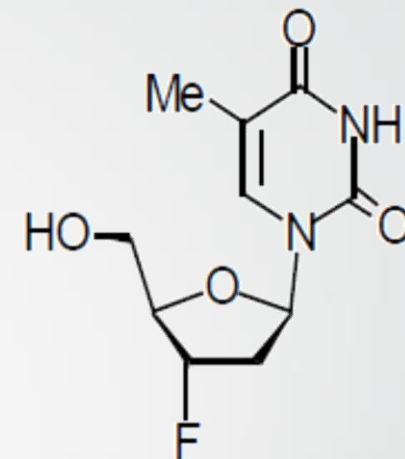
# 6-<sup>18</sup>F-L- флуородопа



- Најчесто се добива со флуородеметилација со употреба на електрофилни флуоринирачки агенси, каде флуорот реагира со форма на F<sup>+</sup>.
- Важно е да реагира со L-DOPA
- Прекурсор на DOPA со органски врзана жива реагира со F-18 обележан ацетилхипофлуорит во гасовита форма, а производот се добива во хлороформски (ацетонитрилен) медиум на собна температура
- Неопходно е супституцијата да се одвива на позиција 6 (а не на 2 и 5), за да не се промени специфичноста на лигандот.
- Растворот треба да е со pH 4.0-5.0, а за стабилност се додаваат аскорбинска киселина и EDTA.
- Се употребува за проценка на пресинаптичката допаминергична функција на мозокот.
- При контрола на квалитетот, задолжително се испитува присуство на резидуи од неизреагирана L-DOPA (хемиско онечистување)



# $^{18}\text{F}$ -флуоротимидин (FLT)

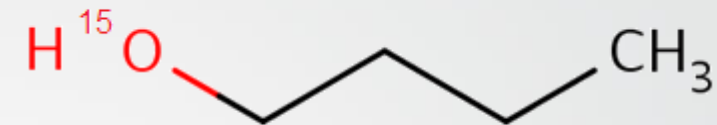


- Се добива со нуклеофилна реакција помеѓу  $\text{Na}^{18}\text{F}$  и деокситимидински прекурсор, кој се подготвува со стандардна органска синтеза која трае околу 1 час, а производот се прочистува со Sep-Pak или со HPLC.
- Се користи за проценка на клеточна пролиферација, *in vivo* дијагностика и карактеризација на тумори

# $^{15}\text{O}$ - вода

- $^{15}\text{O}$  се произведува во циклотрон од  $^{15}\text{N}$ .
- $^{15}\text{N}$  во гасовита состојба се пренесува во т.н генератор на вода, каде се меша со водород и реагира во присуство на катализатор и висока температура, при што се создава  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , исто во гасовита состојба. Добиената вода се пренесува во физиолошки раствор, стерилно се филтрира, се мери активноста и директно се пренесува за инјектирање на пациентот.
- Се користи за студии на миокардијална и церебрална перфузија.





## *n*- $^{15}\text{O}$ -бутанол

- Се синтетизира од  $^{15}\text{O}$  и три-*n*-бутил боран, адсорбиран на Sep-Pak кертриџ. По реакцијата добиениот производ се елуира со вода и се прочистува.
- Се употребува за студии на перфузија на мозокот и други ткива, поради поповолните физичко-хемиски карактеристики од  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  (партиционен коефициент приближно 1.0).

# $^{13}\text{N}$ амонијак

- Се добива со редукција на нитрати и нитрити обележани со  $^{13}\text{N}$  со титаниум хлорид во алкална средина. Добиениот гас,  $^{13}\text{NH}_3$  се дестилира и се собира во закиселен физиолошки раствор. После прочистувањето на анјонска смола, стерилната филтрација и прилагодувањето на pH, растворот се аплицира на пациент.
- Се користи за студии на миокардијална и церебрална перфузија.

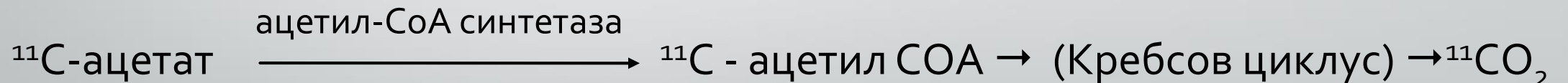
Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	Мин. 99% од активноста - <sup>13</sup> N [ <sup>13</sup> N]O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , [ <sup>13</sup> N]O <sub>3</sub> <sup>-</sup> , [ <sup>18</sup> F <sup>-</sup> ], H <sub>2</sub> [ <sup>15</sup> O].	Јоноизменувачка LC
Радионуклидна чистота	Изотопи од активација на метата не повеќе од 1% од вкупната радиоактивност	Определување на полуживот Гама спектри добиени од распаднати примероци
pH	5,5 - 8,5	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	Алуминиум	Компаративни лимит-тестови
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми





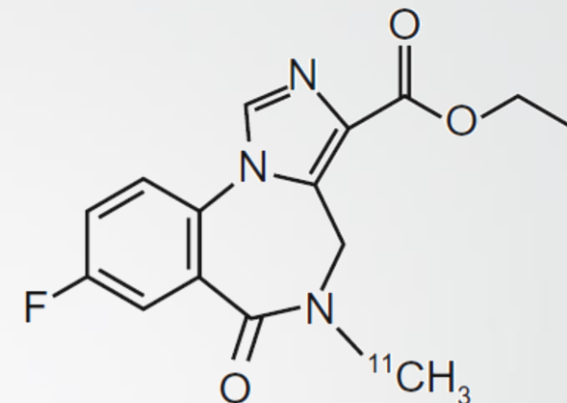
## $^{11}\text{C}$ –натриум ацетат

- Се добива со Grignard-ова реакција помеѓу  $^{11}\text{CO}_2$  и метилмагнезиум бромид, на собна температура. Производот се хидролизира, прочистува со јоноизменувачка метода, стерилно се филтрира и може да се аплицира на пациент.
- Овој раствор е стабилен 2 часа на pH од 4,5-8,5.
- Се употребува за мерење на потрошувачката на кислород (проценка на оксидативниот метаболизам) во срцето:



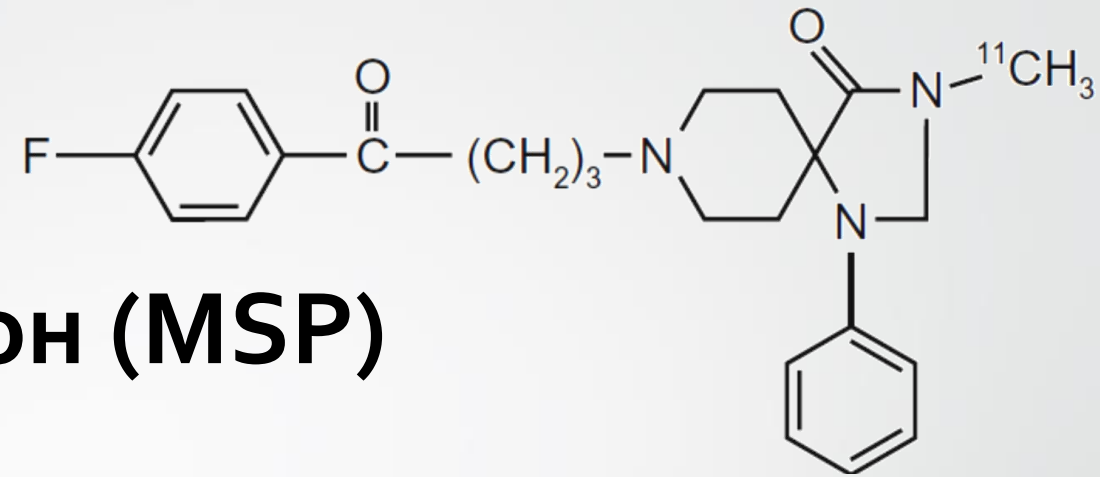
Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	[1- <sup>11</sup> C ] ацетат min. 95% од вкупната активност	LC
Радионуклидна чистота	Изотопи од активација на метата не повеќе од 1% од вкупната радиоактивност	Определување на полуживот Гама спектри добиени од распаднати примероци
pH	4,5 - 8,5	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	Ацетати Резидуи од растворувачи	LC
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми

# $^{11}\text{C}$ – флумазенил



- Се добива со N- метилација со  $^{11}\text{C}$  –јодометан на флумазенил .
- Специфичната активност на овој препарат е многу важна, затоа таа мора да се потврди со HPLC метода (0,5-2 Ci/ $\mu\text{mol}$  ).
- стабилен е 3 часа на pH 7,0.
- Се употребува за карактеризација на неврорецептори (лиганд за бензодијазепински рецептори).

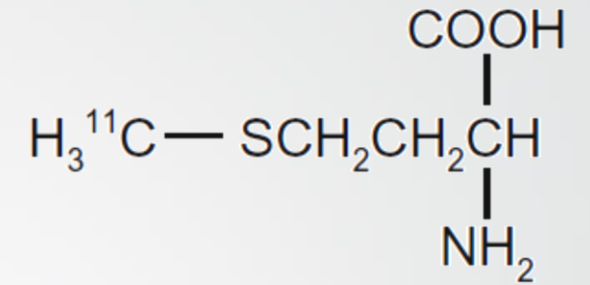
Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота		LC
Радионуклидна чистота	Мин. 99% <sup>11</sup> C	Определување на полуживот Гама спектрометрија
pH	< 6,0 и > 8,0	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	<ul style="list-style-type: none"><li>• Demethylflumazenil</li><li>• Ацетонски дериват на demethylflumazenil</li><li>• Резидуи од растворувачи</li></ul>	LC
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми



## <sup>11</sup>C –метилспиперон (MSP)

- Се добива со N- метилација на спиперон со <sup>11</sup>C –метил јодид
- Специфичната активност на овој препарат мора да биде контролирана
- Ладниот спиперон ја намалува активноста. При висока специфична активност, <sup>11</sup>C-MSP подлежи на автодекомпозиција
- За да се спречи автодекомпозицијата, се додава прочистувач – етанол, и се прилагодува pH на 7± 1.
- Примарно се користи за определување на густината на D-2 рецепторите кај пациенти со невролошки пореметувања.

## $^{11}\text{C}$ - L - метионин

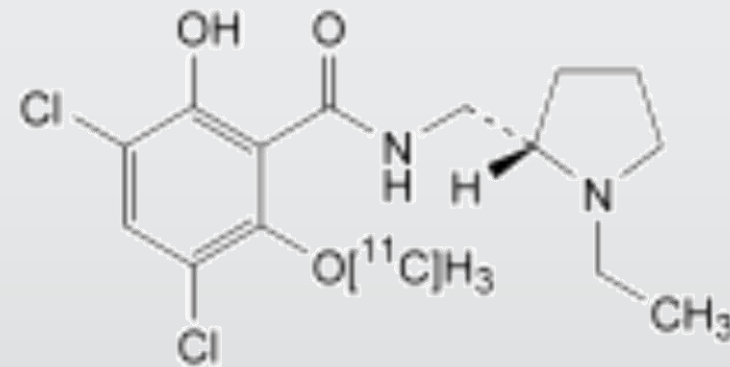


- Се наоѓа во 2 форми, L-[1- $^{11}\text{C}$ ]-метионин и L-[S-метил- $^{11}\text{C}$ ]-метионин
- L-[S-метил- $^{11}\text{C}$ ]-метионин се добива со алкилација на сулфидниот анјон на L-хомоцистеинот со  $^{11}\text{C}$  јодометан
- Производот се прочистува со HPLC и се филтрира стерилно.
- На pH од 6.0-8.0 стабилен е 2 часа.
- се користи за детекција на различни видови малигнитети, особено оние кои се поврзани со искористување на аминокиселини (транспорт, протеинска синтеза, трансметилација и сл.)



Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	Оксиди и диоксидни производи со <sup>11</sup> C	LC
Радионуклидна чистота	Мин. 99% <sup>11</sup> C	Определување на полуживот Гама спектрометрија
pH	< 4,5 и >8,5	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	Метионин Енантиомер L-хомоцистеин тиолактон L- хомоцистеин метанол	LC, 225 nm TLC
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми

# <sup>11</sup>C - Raclopride



- Се добива со N-етилација со 1-<sup>11</sup>C јодоетан, по што се прочистува со HPLC.
- Специфичната активност треба да се движи во граници од 0,5-2 Ci/μmol
- Производот со pH помеѓу 4,5-8,5 е стабилен повеќе од 1 час на собна температура
- Се употребува за откривање на повеќе невролошки и психијатриски пореметувања (Паркинсонова болест, шизофренија итн)

Параметар	Дефинирани онечистувања и/или граници	Метод
Физички карактеристики Боја Бистрина Присуство на честички	Обојување Заматеност Честички видливи со голо око	Визуелна инспекција низ оловно стакло
Радиохемиска чистота	Мин. 95% <sup>11</sup> C-метокси раклоприд	LC
Радионуклидна чистота	Мин. 99% <sup>11</sup> C	Определување на полуживот Гама спектрометрија
pH	4,5 -8,5	Индикаторска хартија
Хемиска чистота	Интермедиерни производи дефинирани со фармакопеа	LC, 220 nm
Бактериски ендотоксин	Бактериски ендотоксин	LAL- тест
Стерилност	Бактерии и останати микроорганизми	Инокулација во два медиуми

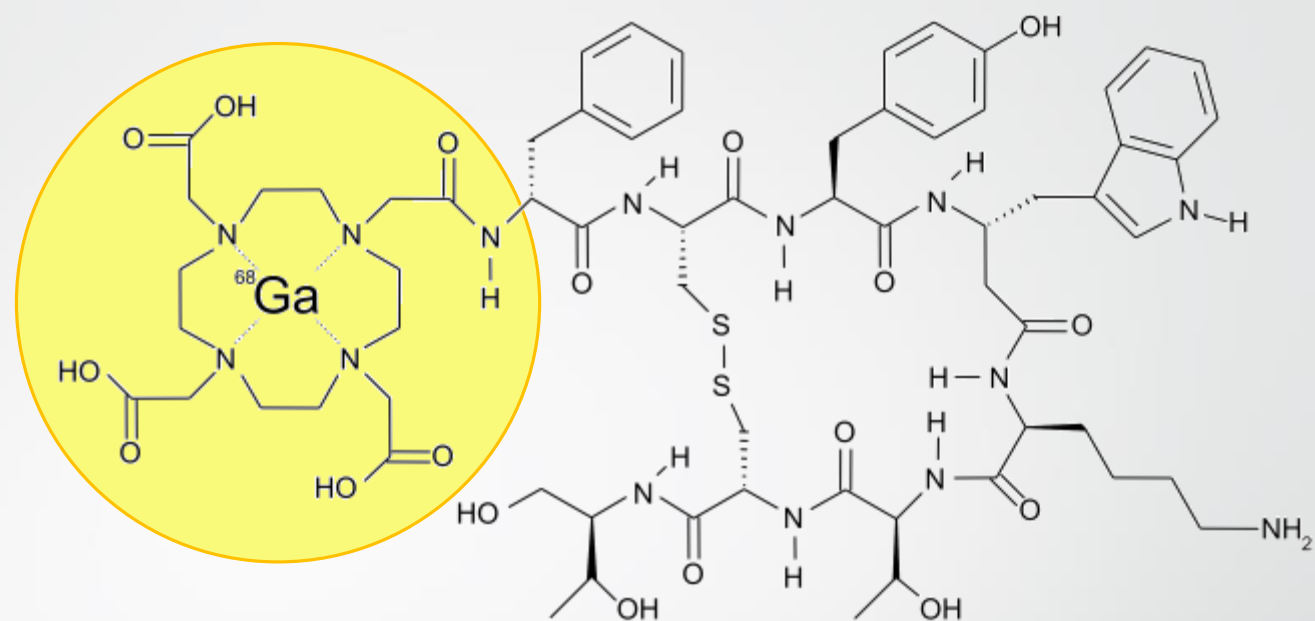


- Добива од  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  генератор со елуирање со физиолошки раствор од NaCl.
- Има многу краток полуживот од 75 секунди
- Се употребува за утврдување на исхемија од инфаркт во студии за миокардијална перфузија
- Се испитува пробив на  $^{82}\text{Sr}$  (дозволено 0,02  $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$   $^{82}\text{Rb}$ ) и  $^{85}\text{Sr}$  (дозволено 0,2  $\mu\text{Ci}/\text{mCi}$   $^{82}\text{Rb}$ ) вообичаено на почеток на денот.

# $^{68}\text{Ga}$

- Достапен е преку елуција од  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генератор
- Има краток полуживот (68 min) кој е поволен за обележување на молекули наменети за истражување на брзите кинетички процеси (пептиди, фрагменти од антитела, мали комплекси, итн.)
- Тривалентен метал со богата хемија
- Се претпоставува дека овој изотоп ќе го има истото значење во PET/СТ како  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  во SPECT!

# $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-XXX (TOC, TATE, NOC..)



- Се добива во реакција на конјугација со бифункционален хелирачки агенс, DOTA со пептид (-TOC, -TATE, -NOC, итн) и понатамошно радиообележување со тровалентниот  $^{68}\text{Ga}$ .
- Аналоги на соматостатински рецептори.
- За дијагностика на невроендокрини тумори.



## Контрола на квалитет:

- Активност
- Радиохемиска чистота,
- Радионуклидна чистота
- Хемиски онечистувања
- Ендотоксини
- Стерилност

